

# 不同工艺制备的舒心胶囊保护缺血心肌的实验研究

刘桂荣\*, 相宏杰, 杨 军  
(山东中医药大学, 山东 济南 250014)

**[摘要]** 目的: 探讨不同工艺制备的舒心胶囊对小鼠耐缺氧、对急性实验性心肌缺血大鼠的保护作用及作用机制。方法: 以正常小鼠、垂体后叶素(Pit)性心肌缺血大鼠为研究对象, 观察舒心胶囊对小鼠耐缺氧时间、心肌缺血大鼠心电图ST段和T波的影响及检测模型鼠外周血一氧化氮(NO)、内皮素(ET)含量。结果: 舒心胶囊能明显提高小鼠耐缺氧能力、对抗垂体后叶素所致心肌缺血大鼠心肌缺血, 显著提高外周血NO水平、降低ET水平。结论: 舒心胶囊能提高小鼠耐缺氧的能力, 调节内皮细胞功能, 对缺血心肌有一定的保护作用。

**[关键词]** 舒心胶囊; 胸痹(冠心病心绞痛); 制备工艺; 微粉技术; 实验研究

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2008)03-0063-03

舒心胶囊由当归、桂枝、黄芪等组成, 经过多年临床实践发现, 其治疗胸痹(冠心病心绞痛)效果显著。临床实践证明, 不同工艺制备的剂型, 有不同的疗效特点。因此, 本实验对不同工艺制备的剂型进行了观察, 为临床用药提供药理学依据。

## 1 材料

**1.1 动物** 昆明种小白鼠, 雌雄各半, (22±2)g, 合格证号: 0000057; Wistar 大白鼠, 雌雄各半, 体重(187±29)g, 合格证号: 0000066, 均由山东大学实验动物中心提供, 符合SPF级。实验动物环境设施合格证号: 鲁动环字H200207013。

## 1.2 药品

**1.2.1 舒心胶囊组成** 舒心胶囊分为舒心胶囊1组(组成比例为黄芪微粉: 当归微粉: 桂枝微粉: 银杏叶提取物: 绞股蓝提取物= 16: 6: 3: 5: 5) 2组(组成比例为黄芪: 当归: 桂枝: 银杏叶提取物: 绞股蓝提取物= 40: 20: 12: 1: 1)。

**1.2.2 舒心胶囊的制备条件** 舒心胶囊1组按比例称取黄芪、当归、桂枝, 用贝利粉碎机粉成极细粉, 粉碎时间30 min。取适量极细粉, 装片, 置显微镜下观察, 偶见到未破壁的植物细胞。按上述比例将细粉和银杏叶提取物、绞股蓝提取物充分混匀, 装胶囊, 规格0.35 g/粒。

舒心胶囊2组全部药物采用提取工艺。黄芪中

提取黄芪甲苷的最佳工艺条件: 用70%乙醇回流提取2次, 第1次加10倍量提取2h, 第2次加8倍量提取1h。黄芪中黄芪多糖最佳提取条件: 上述醇提后的药渣再提取两次, 第1次加10倍量水提取2h; 第2次加5倍量水提取1h。将所得溶液减压浓缩, 低温干燥, 黄芪总提取率为26.8%。处方中当归、桂枝2味药材均含挥发油。考虑到挥发油亦为中药活性成分, 为防止水煎过程中挥发性组分的挥散逸失, 先以水蒸汽蒸馏法收集挥发油。挥发油的最佳提取工艺为: 当归粉碎为粗粉, 与桂枝加5倍量水, 浸泡2h, 提取5h, 挥发油提取率为0.32%。收集的挥发油采用β-环状糊精包封。提取挥发油后的药渣第1次加10倍量水提取2h; 第2次加8倍量水提取1h。将所得溶液减压浓缩, 低温干燥, 当归、桂枝总提取率为21.3%。将黄芪、当归、桂枝提取物粉碎后按上述比例与银杏叶提取物、绞股蓝提取物充分混匀, 装胶囊, 规格0.35 g/粒。所得舒心胶囊1号、2号胶囊冷藏保存。

**1.2.3 其它药品** 复方丹参片(济南中药厂生产), 批号: 040582。垂体后叶素(Pit)注射液, 南京生物化学制药厂生产, 批号: 000402。

**1.3 试剂与仪器** NO试剂盒由南京建成生物工程研究所提供, 批号: 20031204; ET放射免疫试剂盒由解放军总医院北京东亚生化免疫技术所提供。FJ-202型γ放射免疫计数器, 国营二六二厂生产; Beckman700全自动生化分析仪, 美国Beckman公司生产。

[收稿日期] 2006-07-13

[通讯作者] \* 刘桂荣, Tel: 15865260608

## 2 方法

**2.1 常压下小鼠耐缺氧试验** 40 只小鼠随机分为 4 组: 模型(生理盐水)组、舒心胶囊 1 组(超微粉碎药物) 2 组(提取制备药物), 复方丹参片对照组, 每组 10 只。分别灌胃给药, 给药剂量: 舒心胶囊 1 组(黄芪、当归、桂枝按生药, 绞股蓝、银杏叶按提取物计算)  $0.525 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  (相当于体重为 60 kg 的人的剂量的 10 倍); 舒心胶囊 2 组(均按提取物计算)  $0.525 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  (相当于体重为 60 kg 的人的剂量的 10 倍)。给药 60 min 后, 将小鼠分别放入相同容积(250 mL)密闭广口瓶内, 瓶内分别装钠石灰 20 g, 钠石灰上垫有滤纸, 瓶口涂凡士林, 放入小鼠后将瓶密闭, 开始计时, 观察到小鼠死亡, 记录死亡时间(min)。

### 2.2 抗垂体后叶素所致心肌缺血试验

**2.2.1 分组及给药** Wistar 雄性大鼠 50 只, 随机分为 5 组, 正常组, 模型组, 舒心胶囊 1 组(超微粉碎药物) 2 组(提取制备药物), 对照组(复方丹参片), 每组 10 只, 首先记录正常 II 导联心电图(剔除 T 波及 ST 段有异常改变及心律失常者), 以  $\Sigma S-T$  为观察指标。常规饲养 3 d。第 4 天开始灌胃给药和生理盐水。给药剂量同 2.1, 连续灌胃 14 d。14 d 后禁食 12 h。

**2.2.2 造模** 大鼠心肌缺血、缺氧的模型参照吴伟康等<sup>[1]</sup>的方法并加以改进, 在大鼠灌胃给药的第 11, 13, 15 天分别按  $10 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1}$  腹腔注射 Pit(浓度  $5 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$ )。

**2.2.3 标本的采集** 于第 3 次腹腔注射 Pit 造成大鼠心肌缺血后 30 min, 用 20% 乌拉坦  $5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$  腹腔注射麻醉大鼠, 腹主动脉取血 5 mL, 不抗凝。将所取鼠血于  $4 \text{ }^{\circ}\text{C}$   $3\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心 10 min, 分离血清,  $-20 \text{ }^{\circ}\text{C}$  保存。

**2.2.4 心电图检测** 分别于第 2 次注射 Pit 后进行。大鼠用 20% 乌拉坦  $5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$  腹腔注射麻醉固定于操作台上, 描记注射 Pit 即刻、30 s, 1, 5, 10 min 以及 30 min 的 II 导联心电图。心肌缺血阳性率阳性判定标准: ST 段水平偏移, 向上或向下偏移  $> 0.1 \text{ mV}$ ; T 波高耸, 超过同导联 R 波的 1/2; T 波高耸伴有 ST 段移位; T 波倒置、双相, 心率变慢, P-R 及 Q-T 间期延长。

**2.2.5 NO、ET 检测** 血清 NO 用硝酸还原酶法, 血清 ET 用放免法, 操作均严格按试剂盒说明进行。

**2.3 统计学处理** 所有资料用 PEMS3.0 统计软件处

理。数据用均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间差异采用单因素方差分析, 计数资料采用  $\chi^2$  检验。

## 3 结果

**3.1 舒心胶囊对小鼠常压耐缺氧的影响** 结果见表 1。

表 1 舒心胶囊对小鼠常压耐缺氧的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量( $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )	动物死亡时间(min)
模型组	—	$36.2 \pm 6.4$
舒心胶囊 1 组	0.525	$59.3 \pm 7.7^{2,4)}$
舒心胶囊 2 组	0.525	$52.1 \pm 7.4^{2,3,5)}$
复方丹参片组	0.525	$44.3 \pm 6.9^{1)}$

注: 与模型组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ; 与复方丹参片组比较<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>4)</sup>  $P < 0.01$ ; 舒心胶囊 1 组与 2 组比较<sup>5)</sup>  $P < 0.05$  (下同)

结果表明, 舒心胶囊能显著延长小鼠耐缺氧时间, 与复方丹参片组比较, 1 组  $P < 0.01$ , 2 组  $P < 0.05$ 。于临床等效量下(即相当于临床用 10 倍量), 舒心胶囊两个组显著优于复方丹参片组, 且 1 组优于 2 组( $P < 0.05$ )。

**3.2 舒心胶囊对心肌缺血大鼠心电图的影响** 结果见表 2。

表 2 注射 Pit 后不同时间大鼠心肌缺血的发生率( $n=10, \%$ )

组别	剂量( $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )	心肌缺血发生率(%)				
		0.5	1.0	5.0	10.0	30.0(min)
模型组	—	40	60	80	50	40
舒心胶囊 1 组	0.525	—	$10^{1)}$	$10^{2)}$	—	—
舒心胶囊 2 组	0.525	10	$10^{1)}$	$20^{2)}$	—	—
复方丹参片组	0.525	20	30	60	30	10

结果表明: 舒心胶囊可以明显减少 Pit 诱发的大鼠心肌缺血发生率, 于本实验剂量下与模型组比较具有显著性差异, ( $P < 0.05, P < 0.01$ )。

**3.3 舒心胶囊对心肌缺血大鼠 NO、ET 的影响** 结果见表 3。

表 3 各组大鼠血清 NO 及血浆 ET 水平比较( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量( $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )	NO( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	ET(pg/mL)
正常组	—	$86.42 \pm 5.64$	$116.83 \pm 13.71$
模型组	0.525	$51.12 \pm 6.56$	$272.77 \pm 57.92$
舒心胶囊 1 组	0.525	$79.50 \pm 5.57^{1,3,4)}$	$176.30 \pm 12.65^{1,3,4)}$
舒心胶囊 2 组	0.525	$72.96 \pm 5.94^{1,2)}$	$189.38 \pm 10.22^{1,2)}$
复方丹参片组	0.525	$67.04 \pm 5.71^{1,4)}$	$201.91 \pm 11.66^{1,4)}$

注: 与模型组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ; 与复方丹参片组比较<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>3)</sup>  $P < 0.01$ ; 与 2 组比较<sup>4)</sup>  $P < 0.05$

结果表明: 舒心胶囊可以显著提高大鼠心肌缺血时 NO 水平, 显著降低 ET 水平, 与复方丹参片比较有显著性差异; 其中以 1 组效果最为明显, 与 2 组比较有显著性差异( $P < 0.05$ )。

#### 4 讨论

舒心胶囊抗缺氧、抗心肌缺血的实验结果证明, 舒心胶囊可明显延长小鼠的耐缺氧时间; 对大鼠注射 Pit 后不同时刻的心电图 II 导联 T 波等分析表明, 舒心胶囊具有良好的抗心肌缺血损伤的能力, 而且舒心胶囊 1 号(超微粉碎药物)效果更好。

心肌缺血的病理基础是冠状动脉粥样硬化, 血管内皮功能损伤可能是一个始动环节<sup>[2]</sup>, 也是心肌损伤的关键环节与共同通路。NO、ET 为内皮细胞分泌的两个主要血管活性物质, 各种因素致血管内皮损伤, 可导致 NO 生成/释放减少, ET 生成/释放增加。NO 是血管平滑肌张力和血流的主要调节因子, 对血管有重要的保护作用; ET 是目前所知的最强血管收缩因子, 能引起冠状动脉强烈收缩导致整个冠脉血流量明显下降。病理情况下血管内皮细胞功能紊乱, 一方面各种舒血管物质减少, 另一方面各种缩血

管物质增多引起血管痉挛、收缩反应。尤其在 ET 作用下, 一方面心肌耗氧量在增加, 另一方面心肌的冠脉供氧量在下降, 血小板激活聚集, 促成血管痉挛, 血栓形成, 造成心肌缺血。舒心胶囊可显著降低心肌缺血大鼠血浆 ET 水平和提高血清 NO 水平。实验结果提示, 舒心胶囊能保护缺血心肌血管内皮细胞, 抑制 ET 的生成和释放, 促进 NO 的生成和释放, 达到改善内皮细胞功能的作用。

综上所述, 舒心胶囊既有抗缺氧的作用, 又有调节 NO 和 ET 水平、保护血管内皮而抗心肌缺血的作用, 且 1 号胶囊结合了现代微粉技术, 既保持了中医药的特色和优势, 又最大限度提高了其药物活性和生物利用度, 增强了其作用效果, 为其治疗冠心病、心绞痛提供了可靠依据。

#### [参考文献]

- [1] 吴伟康, 侯 灿, 罗汉川, 等. 垂体后叶素性心肌缺血模型再探[J]. 中国病理生理杂志, 1993, 9(2): 124-127.
- [2] 王艳华. 内皮细胞免疫功能研究进展[J]. 国外医学免疫学分册, 1997, 20: 225-228.